

Hao Dai  
Dr. med.

## **Genetic Variants in Graft Versus Host Disease after Allogeneic Stem Cell Transplantation**

Fach/Einrichtung: Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ)

Doktorvater: Prof. Dr. Rajiv Kumar

Die Graft-versus-host Erkrankung (GVHD) stellt eine häufige Komplikation nach allogener Stammzell-Transplantation (alloSCT) dar und ist mit hoher Morbidität und Mortalität belastet. Die Erkrankung manifestiert sich in akuten und chronischen Verlaufsformen. Die vorgelegte Dissertation untersucht genetische Risikofaktoren für die akute und chronische GVHD. Einzelnukleotid-Polymorphismen (SNPs) in 12 immunologisch relevanten Genen wurden mit der Tag-Methode analysiert. Es wurden 1159 Patienten untersucht, die in zwei unabhängigen Transplantationszentren allogener transplantiert worden sind. Signifikante Ergebnisse in der Trainingskohorte wurden in der unabhängigen Validierungskohorte validiert.

### ***Akute GVHD***

Die Arbeitsgruppe hat in den vergangenen Jahren beschrieben, dass endotheliale Dysfunktionen ein wichtiges Kennzeichen steroid-refraktärer akuter GVHD-Verläufe sind und mit hoher Mortalität assoziiert sind. Endotheliale Schäden sind häufige Komplikationen nach alloSCT und werden durch die akute GVHD besonders bei Patienten mit einem hohen Risiko für endotheliale Dysfunktionen verschlimmert. Dieses durch akute GVHD potenzierte endotheliale Risiko kann bereits vor der alloSCT durch serologische und genetische Marker prädiziert werden („Endotheliale Vulnerabilität“). Bisher wurden 3 SNPs im Thrombomodulin-Gen (*THBD*) mit der endothelialen Vulnerabilität in Zusammenhang gebracht.

In dieser Arbeit identifizierten wir den SNP rs3092936 im CD40Ligand (*CD40L*) Locus und rs3753394 im Locus des Complement Faktor H (*CFH*) als relevante Vulnerabilitätsmarker für ein fragiles Endothelsystem. Die Kombination dieser Risikofaktoren erbrachte einen genetischen

Risikoscore. Hochrisikopatienten in diesem Score zeigten ein 2fach erhöhtes Risiko, an transplantations-assoziierten Komplikationen zu versterben, und ein 1,5fach erhöhtes allgemeines Mortalitätsrisiko.

Die erhöhte Mortalität der genetischen Hochrisikogruppe beschränkte sich auf Patienten, die eine akute GVHD entwickelten. Das bestätigte unsere Hypothese, dass die endothelialen Risikomarker mit der Schwere der GVHD, jedoch nicht mit deren Inzidenz assoziiert sind.

Interessanterweise verschwand der Effekt des Hochrisiko-Genotyps vollständig, wenn Patienten eine Statin-basierte endotheliale Prophylaxe erhielten (SEP). Diese Beobachtung unterstreicht ebenfalls die Rolle endothelialer Risiken bei der therapie-refraktären GVHD.

### ***Chronische GVHD***

Die chronische GVHD manifestiert sich in einer Vielzahl von Zielorganen und zeigt Ähnlichkeiten mit Autoimmun-Erkrankungen. Die schwere chronische GVHD ist die Hauptursache später Mortalität bei Langzeit-Überlebenden nach alloSCT. In dieser Studie identifizierten wir vier SNPs in den *CXCL4/CXCL4V1* und *CXCL9-11* loci, die mit veränderten Serumspiegeln des Chemokins CXCL9 am Tag+28 korrelieren. Diese SNPs prädisponieren in Patienten ohne SEP ein erhöhtes Risiko schwerer chronischer GVHD-Verläufe. Wir fanden zudem einen Zusammenhang zwischen der Inzidenz der schweren chronischen GVHD und SNPs auf X-chromosomalen Genen: rs3764879 im Toll-like Rezeptor (*TLR8*) and rs2280883 im Coiled-coil domain containing 22 (*CCDC22*) Locus.

Die genannten genetischen Risikogruppen können ebenfalls zu einem Risikoscore zusammengefasst werden. Im Vergleich zu Niedrigrisikopatienten haben Patienten mit hohem genetischen Risiko in allen 6 SNPs ein 5fach erhöhtes Risiko für schwere chronische GVHD Verläufe. Obwohl die Pathomechanismen durch weitere Studien untersucht werden müssen, konnten wir feststellen, dass Patienten, die eine endotheliale Prophylaxe (SEP) einnahmen, niedrigere CXCL9 Serumspiegel am Tag+28 hatten. Dies korrelierte mit einem niedrigeren Risiko schwerer GVHD Verläufe in dieser genetischen Hochrisikogruppe bei Patienten mit SEP.